

学位授与番号	医博甲第1342号
学位授与年月日	平成11年3月25日
氏 名	中 村 博 幸
学位論文題目	Activation of the precursor of human atromelysin 2 and its interactions with other matrix metalloproteinases
論文審査委員	主 査 教 授 佐 藤 博 副 査 教 授 中 西 功 夫 教 授 山 本 健 一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

癌細胞の浸潤・転移において細胞外マトリックス分解は必須のプロセスである。これらに主役を演ずるマトリックスメタロプロテアーゼ遺伝子ファミリーのうちMMP-2（ゼラチナーゼA）とMMP-9（ゼラチナーゼB）は浸潤・転移に最もよく相関する。潜在型MMP-2（proMMP-2）の活性化機構はMT-MMPの発見によりかなり明らかになってきたが、proMMP-9の活性化に関する情報は限られている。本研究では、ヒト頭頸部癌由来細胞株（OSC-20）の培養上清より潜在型マトリックスメタロプロテアーゼ-10（proMMP-10）を精製し、その性質とMMP相互活性化機構を検討した。その結果、proMMP-10は、0.1～1.5mM APMAで用量・時間依存的に活性化され1mM APMAでは12時間インキュベーションで100%活性化された。それに伴い、分子量は56KDaから47KDa、24KDaおよび22KDaに変換された。また、その活性はTIMP-1により1：1のモル比で阻害された。活性型MMP-10はカルボキシメチル化トランスフェリンやゼラチンを分解し、MMP-3とは異なった分解産物を示した。活性型MMP-10でproMMP-9を活性化すると、1：1のモル比で最大95%まで活性化した。活性化により92KDaのproMMP-9は81KDa、65KDaおよび57KDaの分子となり、APMAで活性化をうけたMMP-9（分子量67KDa）とは異なっていた。また、MMP-10はproMMP-7（プロマトリライシン）を10：1のモル比で最大、68%まで活性化した。一方、proMMP-2やproMMP-3（プロストロムライシン-1）はMMP-10では全く活性化されなかった。MMP-3がproMMP-9を活性化することがよく知られているが、癌組織におけるMMP-3の発現は必ずしも多くない。しかし、MMP-10は癌組織での発現が知られており、MMP-10は直接およびproMMP-9とproMMP-7の活性化を通して癌細胞の細胞外マトリックス破壊に関与する可能性を示唆している。

本研究は、MMP-10の生化学的性質を詳細に調べたものであり、癌の浸潤・転移や病的状態における組織破壊の基礎的研究に寄与する有意義なものと評価された。